

Aus dem Pharmakologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Der Einfluß steigender extracellulärer
Calcium-Konzentrationen auf die negativ inotrope
Wirkung von Pentobarbital, Procain und
Propranolol am isolierten Meerschweinchenherzen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von
Dirk Klotz
aus Merseburg

Mainz 1974

Aus dem Pharmakologischen Institut der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz.

Der Einfluß steigender extracellulärer
Calcium-Konzentrationen auf die negativ
inotrope Wirkung von Pentobarbital,
Procain und Propranolol am isolierten
Meerschweinchenherzen.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Zahnheilkunde
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, den
Medizinischen Fachbereichen.

vorgelegt von

Dirk Klotz

aus Merseburg

Mainz 1974



Fachbereichsdekakan:

Prof. Dr. P. Klein

Referent:

Prof. Dr. R. Krebs

Korreferent:

Prof. Dr. H. Scholz

Tag der mündlichen Prüfung:

15. 5. 1974

Inhaltsverzeichnis

	Seite
I. Einleitung	3
II. Methode:	4
a) Versuchsanordnung	4
b) Versuchsdurchführung	5
c) Statistische Auswertung	6
III. Ergebnisse:	6
a) Kontraktionskraftveränderung durch extracelluläre Ca-Variation.	6
b) Kontraktionskraftveränderung durch Pentobarbital, Procain, Propranolol.	7
c) Einfluß der $[Ca]_e$ auf die Wirkung von Pentobarbital, Procain und Propranolol.	10
d) Vergleich der Ca-Wirkung auf die Kontraktionskraftveränderung durch die untersuchten Pharmaka.	20
e) Coronardurchfluß.	25
IV. Diskussion	28
V. Zusammenfassung	36
VI. Literaturverzeichnis	37
VII. Lebenslauf	45



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552619_0098

I. Einleitung

Die therapeutische Verwendung von Substanzen mit unterschiedlichen Indikationen wie Barbiturate, Lokalanästhetika und β - Sympatholytika wird neben ihrer gewünschten Wirkung durch auftretende Nebenwirkungen bestimmt. Hinsichtlich der Nebenwirkungen gilt für die genannten Substanzklassen die besondere Aufmerksamkeit der Wirkung dieser Pharmaka am Herz-Kreislauf-System. Da zum Teil sich überschneidende Indikationen, wie z.B. die Verwendung von Lokalanästhetika und β - Sympatholytika vorliegen, müssen zuverlässige Informationen über die relativen Wirkungsstärken der verwendeten Substanzen vorhanden sein. Wegen der vielfältigen Einflußgrößen auf die Kontraktilität des Myokards sind diese vergleichenden Untersuchungen in vivo nur bedingt möglich, da Veränderungen der Kontraktilität nur bei Konstanz von Vorbelastung, Nachbelastung und Frequenz beurteilt werden können (Siegel 1969). Das bedeutet, daß Veränderungen der Inotropie des Myokards am zuverlässigsten durch Untersuchungen am isolierten Herzen oder Herzteilen in vitro nachgewiesen werden können, weil hierbei reflektorische Einflüsse sicher ausgeschaltet sind.

Zusätzlich bietet dies den Vorteil, daß aus Veränderungen der Myokardinotropie in vitro unmittelbar Informationen über Veränderungen der Höhe der intracellulären Ca-Ionenkonzentration erhalten werden können (Bianchi 1967, 1968), da keine Veränderungen durch den Starling-Mechanismus berücksichtigt werden müssen. In der vorliegenden Untersuchung sollte ein Vergleich der negativ inotropen Wirkung von Pentobarbital, Procain und Propranolol vorgenommen werden, um Informationen über die Wirkungsstärke dieser Pharmaka auf die Kontraktilitätskraft am gleichen Präparat zu erhalten. Gleichzeitig sollte geprüft werden, ob die unter Einwirkung dieser Substanzen zu beobachtende Verminderung der Ca-Austauschbarkeit und damit zur Kontraktion unmittelbar verfügbare Ca-Konzentration allein durch Erhöhung der elektrochemischen Gradienten für dieses Ion aufgehoben werden kann.

II. Methode

a) Versuchsanordnung:

Für die Versuche wurden Meerschweinchen beiderlei Geschlechtes von 250-300 g Körpergewicht, die unter konstanten Fütterungsbedingungen (Altromin, Wasser ad libitum) gehalten wurden, verwandt. Nach Vorbehandlung mit Heparin (20 mg/kg i.p.) wurden die Tiere durch Genickschlag getötet, der Thorax rasch eröffnet und das Herz entnommen. Zur Verminderung des oxydativen Stoffwechsels erfolgte die weitere Präparation - Kanülierung der Aorta und Entfernung des Sinusknotens - in Tyrodelösung bei Zimmertemperatur.

Nach Anschluß an die Versuchsanordnung wurden die Herzen während des Versuches druckkonstant (60 cm H₂O) nach Langendorff mit Carbogen (95% O₂ + 5% CO₂) -begaster Tyrodelösung (in mM/l: Na 149; K 5,4; Ca 0,9; Mg 1,05; Cl 145; H₂PO₄ 0,42; HCO₃ 11,9; Glukose 11,0; Na₂-EDTA 0,05) perfundiert. Der pH-Wert der Tyrodelösung, der nach Begasung mit 95% O₂ und 5% CO₂ auf 7,35 eingestellt worden war, wurde durch Zugabe der untersuchten Pharmaka nicht verändert.

Die Zeit zwischen der Tötung der Tiere und dem Beginn der Perfusion betrug im Mittel 5 min.

Die Versuchsanordnung bestand aus zwei mit Wärmemänteln umgebenen Säulen, die in einem gemeinsamen Dreiwegehahn ausliefen. Auf diese Weise konnte das Herz während des Versuches wahlweise über jeweils eine der Säulen perfundiert werden. Der dritte Auslauf des Dreiwegehahnes diente als Ablauf der Säule der Versuchsanordnung, auf die umgeschaltet werden sollte. Dadurch wurde beim Umschalten auf die eine oder andere Säule das Meerschweinchenherz immer sofort mit O₂-gesättigter Lösung perfundiert. Die Temperatur der Perfusionslösung wurde durch die mit Wasser von 37°C durchströmten Wärmemäntel der Apparatur konstant gehalten.

Während der Versuche wurden die Herzen über Elektroden an den Herzohren konstant mit supramaximalen elektrischen Impulsen gereizt (3 Hz, 4 msec., 40 V, Graß-Stimulator S 5). Die Kontraktionskraft

der mit 5 g vorbelasteten Herzen wurde isometrisch mittels eines in der Herzspitze eingesteckten Hakens über eine 2 cm von der Herzspitze entfernten Umlenkrolle auf einen mechano-elektrischen Wandler übertragen und fortlaufend auf einem Direktschreiber (Trägerfrequenzverstärker Fa. Sanborn, Modell JM-296-2) aufgezeichnet.

b) Versuchsdurchführung:

Nach einem Kontrollvorlauf von etwa 20-30 min. wurden der Tyrodelösung die zu untersuchenden Pharmaka in kummulativer Dosierung hinzugegeben. Alle Pharmaka waren in Aqua destillata gelöst. Die größte Einzelgabe betrug 2 ml der Stammlösung. Das bedeutete eine Verdünnung der Tyrodelösung um 0,1%. Nach einer Äquilibrierungsphase von 10-15 min. war bei allen untersuchten Pharmaka ein Äquilibrium erreicht. In dieser Phase wurde bei jeder Konzentrationsänderung die Kontraktionskraft und der Coronardurchfluß der Herzen gemessen.

In getrennten Untersuchungen wurde der Einfluß einer Änderung der extracellulären Ca-Ionen-Konzentration geprüft, indem derartige kummulative Dosis-Wirkungs-Kurven unter variiert extracellulärer Calcium-Konzentration aufgestellt wurden.

Nach Versuchsende wurde das Herz aufgeschnitten, weitgehend vom anhaftenden Bindegewebe befreit und zwischen 2 Filterpapieren mit einem konstanten Gewicht von 300 g ~ 90 sec. lang abgepreßt, um das Feuchtgewicht und, nach 24-stündiger Trocknung bei 110°C bis zur Gewichtskonstanz, das Trockengewicht (TG) zu bestimmen.

Die Kontraktionsamplitude wurde unter Berücksichtigung der jeweiligen Eichung durch Ausmessen des Schreiberausschlages nach Erreichen eines Äquilibriums vor Umschalten auf die nächst stärkere Konzentration bestimmt. Die Angabe der Kontraktionsamplitude erfolgte in g/g Trockengewicht oder nach Umrechnen in Prozent des Kontrollvorlaufes.

Die Prüfung der Pharmaka erfolgte in getrennten Experimenten, in denen für jede untersuchte Ca-Ionenkonzentration 5-6 isolierte Meerschweinchenherzen verwendet wurden. Die Mäuse der verwendeten Tiere, die konstante Zeit unter identischen Fütterungsbedingungen gehalten wurden, erfolgte nach Zufallskriterien.

c) Statistische Auswertung:

Bei der statistischen Auswertung wurden von den einzelnen Gruppen jeweils die Mittelwerte und die mittleren Fehler des Mittelwertes errechnet. In den Tabellen wurde der Mittelwert ($\bar{x}$), die mittleren Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) sowie die Anzahl der Versuche (n) angegeben.

Formel für $\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$ x = Einzelwert
 n = Anzahl

$$s_{\bar{x}} = \sqrt{\frac{\sum x^2 - (\sum x)^2}{n(n-1)}}$$

III. Ergebnisse

a) Kontraktionskraftveränderung durch extracelluläre Ca-Variation:

Wurde in Versuchen an isolierten Meerschweinchenherzen unter Kontrollbedingungen die extracelluläre Calcium-Ionen-Konzentration erhöht, so ergab sich eine Erhöhung der Kontraktionskraft (Tab.1), wobei deren größte Zunahme bei Steigerung der extracellulären Calcium-Ionen-Konzentration zwischen 0,9 und 1,8 mM, d.h. im niedrigen Konzentrationsbereich, zu finden war. Bis 3,6 mM extracelluläre Calcium-Konzentrations-Erhöhung wurde noch eine zusätzliche, aber geringer ausgeprägte Steigerung der Kontraktionskraft erreicht. Darüber hinaus führte aber eine weitere Erhöhung auf 7,2 mM nicht mehr zu einer entsprechenden Kontraktionskraft-Zunahme. Dies zeigte, daß im Bereich zwischen 3,6 und 7,2 mM/l das Maximum der Kontraktionskraft erreicht wurde.

$[Ca^{++}]$ (mM)	$\bar{x}$	$s_{\bar{x}}$	n
0,9	1,33	0,14	16
1,8	1,72	0,11	15
3,6	2,58	0,21	16
7,2	2,67	0,12	15

Tab. 1: Verhalten der Kontraktionskraft (in g/g FG) unter Kontrollbedingungen bei Variation der extracellulären Calcium-Konzentration ($[Ca]_e$) zwischen 0,9 und 7,2 mM.

Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$), mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) sowie die Anzahl der Versuche (n).

b) Kontraktionskraftveränderung durch Pentobarbital,
Procain, Propranolol:

Nachdem zunächst die Erhöhung der Kontraktionskraft durch die Steigerung der extracellulären Calcium-Ionen-Konzentration überprüft wurde, wird in dem folgenden Abschnitt die Wirkung der drei Pharmaka

Pentobarbital

Procain

Propranolol

ebenfalls auf isolierte Meerschweinchenherzen untersucht.

Bei einem Konzentrationsbereich von

1×10^{-6} - 2×10^{-5} M/l für Pentobarbital

1×10^{-5} - 5×10^{-4} M/l für Procain

1×10^{-5} - 1×10^{-3} M/l für Propranolol

wurde die Wirkung auf die isolierten Herzen bei einer Ca-Konzentration von 0,9 mM/l in der Tyrodelösung festgestellt. Sie ergab eine konzentrationsabhängige Abnahme der Kontraktionskraft (Abb. 1).

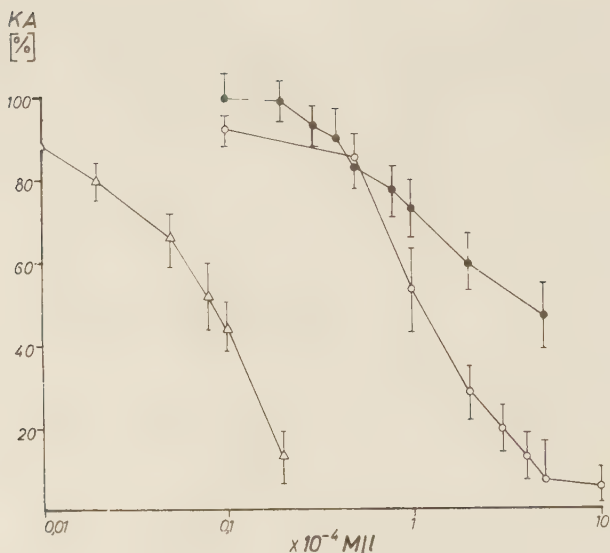


Abb. 1: Konzentrations- (Abszisse in $\times 10^{-4}$ M/l) Wirkungs- (Ordinate in Prozent des Ausgangswertes) Kurven für Pentobarbital (Kreise), Procain (Punkte) und Propranolol (Dreiecke) bei $0,9 \text{ mM } [\text{Ca}]_e$. (Konzentration in logarithmischem Maßstab auf der Abszisse).

Dargestellt sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und ihre mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 5 Einzelversuchen (s. Tab. A).

Der in Abb.1 dargestellte Vergleich der Dosiswirkungskurven ließ quantitative Unterschiede in der Wirksamkeit dieser Pharmaka erkennen. Daraus ging hervor, daß Propranolol, dessen Dosiswirkungskurve gegenüber denen von Pentobarbital und Procain stark nach links verschoben war, die am stärksten wirksame Substanz war. Im

Gegensatz zu Procain war jedoch die Form der Dosiswirkungskurve für Pentobarbital und Propranolol weitgehend identisch. Die Kontraktionskraft konnte durch Propranolol aus technischen Gründen nicht vollständig zum Erliegen gebracht werden, weil die Löslichkeitsgrenze für die Substanz in höheren Konzentrationen im wässrigen Medium überschritten wurde.

Aus der Abb.1 ging aber weiterhin auch hervor, daß unter Procain ein weniger steiler Abfall der Kontraktionskraft mit steigenden Konzentrationen zu beobachten war.

Verglich man die Konzentrationen, die zu einer 50%igen Hemmung der Kontraktionskraft durch alle drei geprüften Pharmaka führten, miteinander, so wurden die erheblichen quantitativen Differenzen zwischen den untersuchten Pharmaka deutlich. Eine halbmaximale Hemmung der Kontraktionskraft des Meerschweinchenherzens wurde für Propranolol zwischen 8×10^{-6} und 1×10^{-5} , für Pentobarbital bei etwa 1×10^{-4} und für Procain bei ungefähr 5×10^{-4} M beobachtet. Höhere Konzentrationen von Procain konnten nicht geprüft werden, weil danach unterschiedlich stark ausgeprägte Blockierungen der Erregungsüberleitung auftraten.

Deutliche Unterschiede zwischen der Dosiswirkungskurve für Pentobarbital und Procain ergaben sich erst ab einer Konzentration beider Substanzen von 2×10^{-4} M/l, während im Bereich von 1×10^{-5} bis 5×10^{-4} M/l die Dosiswirkungskurven für die Pharmaka nahezu parallel verliefen und im Vergleich zu dem Bereich zwischen 6×10^{-5} bis 5×10^{-4} M/l einen flacheren Abfall vorwiesen.

Die Dosiswirkungskurve für Propranolol zeigte im ersten Teil der Kurve bis $0,5 \times 10^{-5}$ M/l einen flachen Abfall, danach kam es bis 2×10^{-5} M/l zu einem steileren Verlauf. Da an dem isolierten Herzen keine Veränderungen der Vor- und Nachbelastungen auftraten, insbesondere auch keine Kontraktionsrückstände festgestellt werden konnten, ließ die konzentrationsabhängige Verminderung der Kontraktionskraft unmittelbar auf einen negativ inotropen Effekt schließen.

Nachdem sich in den bisher beschriebenen Versuchen bei allen geprüften Pharmaka negativ inotrope Effekte nachweisen ließen, beim Vergleich der Substanzen untereinander aber erhebliche quantitative Unterschiede beobachtet werden konnten, war es von Interesse, durch Steigerung der intracellulären Calcium-Konzentration eine Erhöhung des elektrochemischen Gradienten für dieses Ion zu erzeugen. Dadurch sollte geprüft werden, inwieweit unter diesen gut überschaubaren Bedingungen eine Aufhebung der beschriebenen negativ inotropen Effekte möglich war.

c) Einfluß der $[Ca]_e$ auf die Wirkung von Pentobarbital,
Procain und Propranolol:

Wurde die Wirkung von Pentobarbital, Procain und Propranolol bei verschiedenen intracellulären Calcium-Konzentrationen zwischen 0,9 und 7,2 mM/l geprüft, so ergaben sich auch hierbei deutliche Unterschiede zwischen diesen Substanzen (Abb. 2-4). Bei der Prüfung von Pentobarbital unter variabler $[Ca]_e$ ergab sich über einen weiten Bereich der Dosiswirkungskurve eine umso geringere Senkung der Kontraktionskraft durch diese Substanz, je höher die $[Ca]_e$ war (Abb. 2).

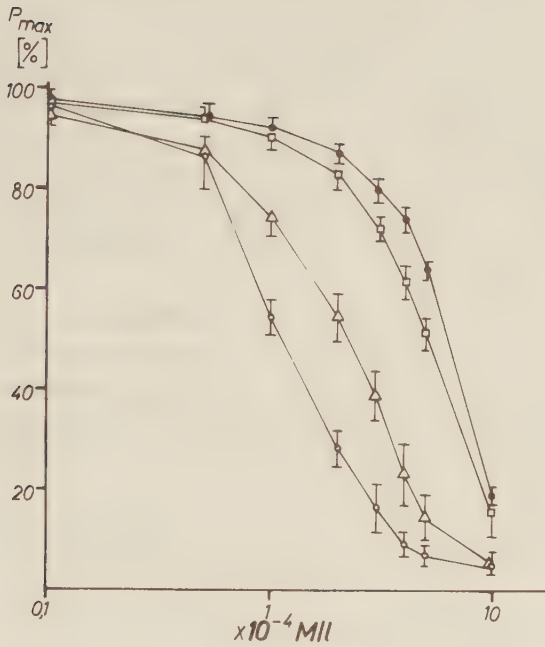


Abb. 2: Veränderung der isometrischen Spannungsentwicklung (auf der Ordinate in Prozent des Ausgangswertes) isolierter Meer-schweinchen-Herzen unter Einwirkung von Pentobarbital (Konzentration in logarithmischem Maßstab auf der Abszisse) bei Variation der $[Ca]_e$. (Kreise 0,9 mM; Dreiecke 1,8 mM; Quadrate 3,6 mM; Punkte 7,2 mM).

Dargestellt sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) der Mittelwerte aus jeweils 5-6 Einzelversuchen.

Ab einer Schwellenkonzentration für Pentobarbital von 5×10^{-5} M/l ergaben sich im prozentualen Vergleich zwischen 0,9, 1,8 und 3,6 Unterschiede in der Wirkung von Pentobarbital auf die myokardiale Kontraktionskraft (Abb.2), indem die Kontraktionskraft senkende Wirkung von Pentobarbital mit steigender $[Ca]_e$ geringer ausgeprägt war. Bei weiterer Erhöhung auf 7,2 mM $[Ca]_e$ ließ sich dagegen über einen weiten Konzentrationsbereich kein Unterschied im Verhalten der Kontraktionskraft gegenüber 3,6 mM $[Ca]_e$ feststellen. Nur bei 4×10^{-4} M/l und 5×10^{-4} M/l wurde unter Einwirkung der höchsten geprüften $[Ca]_e$ (7,2 mM) der prozentuale Abfall der Kontraktionskraft deutlich weiter abgeschwächt.

Wie im Bereich zwischen 1×10^{-5} bis 5×10^{-5} M/l, in dem kein Unterschied zwischen den einzelnen $[Ca]_e$ beim Vergleich gleicher Pentobarbital-Konzentrationen festgestellt werden konnte, war bei 1×10^{-3} M die prozentuale (Abb.2) und absolute (Tab.2) Verminderung der Kontraktionskraft offenbar weitgehend unabhängig von der $[Ca]_e$.

Pentobarbital $[\times 10^{-4} \text{ M/l}]$	0,9 mM (6)	1,8 mM (5)	3,6 mM (6)	7,2 mM (5)
0,1	$1,06 \pm 0,16$	$1,82 \pm 0,31$	$3,09 \pm 0,33$	$2,66 \pm 0,17$
0,5	$0,97 \pm 0,13$	$1,72 \pm 0,29$	$3,06 \pm 0,28$	$2,48 \pm 0,11$
1,0	$0,67 \pm 0,13$	$1,41 \pm 0,25$	$2,95 \pm 0,29$	$2,44 \pm 0,10$
2,0	$0,35 \pm 0,12$	$1,59 \pm 0,34$	$2,73 \pm 0,32$	$2,39 \pm 0,17$
3,0	$0,22 \pm 0,05$	$1,28 \pm 0,29$	$2,39 \pm 0,31$	$2,22 \pm 0,20$
4,0	$0,13 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,30$	$1,78 \pm 0,44$	$2,02 \pm 0,16$
5,0	$0,06 \pm 0,02$	$0,30 \pm 0,12$	$1,97 \pm 0,39$	$1,78 \pm 0,14$
10,0	$0,05 \pm 0,01$	$0,10 \pm 0,03$	$0,28 \pm 0,08$	$0,51 \pm 0,04$

Tab. 2: Verhalten der isometrischen Spannungsentwicklung (in g/g TG) isolierter Meerschweinchenherzen unter Einwirkung von Pentobarbital (linke Spalte $\times 10^{-4}$ M/l) bei variiertem $[Ca]_e$ (0,9 - 7,2 mM/l).

Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$), mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) sowie in Klammern die Anzahl der Versuche (n).

Ausgenommen war dabei nur die $[Ca]_e$ von 7,2, bei der die Hemmung der Kontraktionskraft verglichen mit 0,9 und 1,8 deutlich geringer ausgeprägt war. Auch hierbei konnte kein Unterschied zu 3,6 mM gesehen werden. Die Hemmung der Kontraktionskraft durch Pentobarbital war also umso ausgeprägter, je geringer die $[Ca]_e$ war. Der typische S-förmige Kurvenverlauf trat bei 0,9 und 1,8 mM $[Ca]_e$ in Erscheinung, war jedoch bei einer $[Ca]_e$ von 3,6 und 7,2 mM nicht mehr nachweisbar. Bei den letztgenannten Konzentrationen wurde der zunächst flache Abfall der Kontraktionskraft im Unterschied zu 0,9 und 1,8 mM in wesentlich höheren Konzentrationsbereichen von Pentobarbital direkt von einem starken Abfall gefolgt, der aber im Endergebnis bei den höchsten geprüften Konzentrationen zur gleichen prozentualen Senkung der Kontraktionskraft führte.

Höhere Pentobarbital-Konzentrationen konnten wegen Überschreitung des Löslichkeitsproduktes in der Tyrodelösung nicht untersucht werden.

Betrachtete man statt der beschriebenen prozentualen Verhältnisse das Verhalten der absoluten Kontraktionskraft, so wurde deutlich, daß die unter Einwirkung von Pentobarbital (Tab.2) auftretende negativ inotrope Wirkung umso später, d.h. in höheren Konzentrationen, auftrat, je höher die $[Ca]_e$ war. Im Bereich von 1×10^{-5} bis 5×10^{-5} M/l nahmen die Kontraktionskraft-Werte bei 0,9 mM allmählich ab, während sie bei erhöhter $[Ca]_e$ noch keine Veränderung zeigten. Bei 1×10^{-5} M/l war der Wert der Kontraktionskraft für 1,8 mM $[Ca]_e$ mit 1,82 g/g TG im Vergleich zu 0,9 mM $[Ca]_e$ mit 1,06 g/g TG fast doppelt so groß. Bei vierfacher Erhöhung der $[Ca]_e$, nämlich auf 3,6 mM, wurde dagegen nicht ein entsprechender proportionaler Anstieg der Kontraktionskraft beobachtet.

Wie in Abb.1 dargestellt, verläuft die Dosiswirkungskurve für Procain bei 0,9 mM extracelluläre Calcium-Konzentration im Vergleich zu Pentobarbital und Propranolol wesentlich flacher. Qualitative Änderungen ergaben sich, wenn die extracelluläre Calcium-Konzentration in der Perfusions-Lösung erhöht wurde. Zunächst konnte bei steigen-

der extracellulärer Calcium-Konzentration wie unter Pentobarbital eine Rechtsverschiebung der Dosiswirkungskurve für Procain beobachtet werden (Abb. 3).

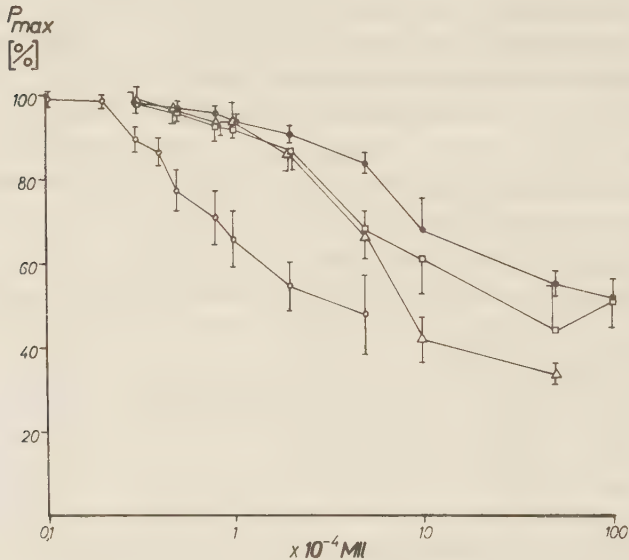


Abb. 3: Veränderung der isometrischen Spannungsentwicklung (auf der Ordinate in Prozent des Ausgangswertes) isolierter Meerschweinchenherzen unter Einwirkung von Procain (Konzentration in logarithmischem Maßstab auf der Abszisse) bei Variation der $[Ca]_e$. (Kreise 0,9 mM; Dreiecke 1,8 mM; Quadrate 3,6 mM; Punkte 7,2 mM).

Dargestellt sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) der Mittelwerte aus jeweils 5-6 Einzelversuchen.

Das bedeutet, daß vergleichbare negativ inotrope Wirkungen durch Procain bei erhöhter extracellulärer Calcium-Konzentration erst in höheren Konzentrationen des Pharmakons nachweisbar wurden.

Die Form der Dosiswirkungskurve von Procain wurde mit steigender extracellulärer Calcium-Konzentration gestreckter und der abfallende Teil damit schwächer ausgeprägt. Es war jedoch auffällig, daß zwar ein deutlicher Unterschied bei Variation der $[Ca]_e$ von 0,9 auf 1,8 auftrat, weitere Zunahme der $[Ca]_e$ absolut aber keine entsprechende Zunahme der Kontraktionskraft hervorrufen konnte. Das wird einmal deutlich aus dem Beginn des Kontraktionskraft-Abfalls, der bei 0,9 mM $[Ca]_e$ mit einer Procain-Konzentration von 2×10^{-5} M, bei den höheren $[Ca]_e$ aber einheitlich fast eine Zehnerpotenz höher, also etwa bei 1×10^{-4} M, begann. Höhere Konzentrationen von Procain führten in niedrigen Konzentrations-Bereichen konzentrationsabhängig zum Abfall der Kontraktionskraft. Im Unterschied dazu wurde in höheren extracellulären Calcium-Konzentrationen keine ausgeprägte Konzentrationsabhängigkeit beobachtet. Ab 1×10^{-4} M folgte zunächst ein sehr flacher Abfall der Kontraktionskraft, wobei erst ab 5×10^{-4} M eine Abhängigkeit der Kontraktionskraft von der extracellulären Calcium-Konzentration nachweisbar wurde. Auch in diesem Bereich war aber die Abhängigkeit der Wirkung des Procains von der extracellulären Calcium-Konzentration nur gering ausgeprägt. Nach jeweiliger Verdoppelung der extracellulären Calcium-Konzentration konnte zwischen 0,9 und 1,8 mM eine Verminderung der Kontraktionskraft bei gleicher molarer Substanzkonzentration beobachtet werden.

Weitere Erhöhung der extracellulären Ca-Ionen-Konzentration (Abb.3) führte im Vergleich zu 1,8 mM $[Ca]_e$ erst bei einer Konzentration von 7,2 mM zu einer deutlich weiteren Abschwächung des Kontraktionskraft-Abfalles unter Procain.

Die Überprüfung der Unterschiede zwischen dem Verhalten der Kontraktionskraft bei 1,8 und 7,2 mM $[Ca]_e$ brachte einen deutlichen Unterschied zwischen den beiden Kurvenverläufen für die Procain-Konzentrationen ab 2×10^{-4} M/l.

Bei jeder extracellulären Calcium-Konzentration konnte durch entsprechend höhere Procain-Konzentrationen ein relativ (Abb.3) und absolut (Tab.3) quantitativ gleicher Kontraktionskraft-abfall hervorgerufen werden. Dabei fiel die Kontraktionskraft bis auf etwa 40% des Ausgangswertes unter allen geprüften extracellulären Calcium-Konzentrationen einheitlich ab. Eine weitere Erniedrigung der Kontraktionskraft durch Procain über 40% des Ausgangswertes hinaus konnte nicht geprüft werden, da auch bei gesteigerter extracellulärer Calcium-Konzentration wegen der auftretenden Blockade der Erregungsüberleitung keine Prüfung der Frage möglich war.

Procain [$\times 10^{-4}$ M/l]	0,9 mM (5)	1,8 mM (5)	3,6 mM (5)	7,2 mM (5)
0,1	$1,39 \pm 0,23$	$1,81 \pm 0,17$	-	-
0,5	$1,25 \pm 0,22$	$2,05 \pm 0,14$	$2,54 \pm 0,16$	$2,57 \pm 0,45$
0,5	$1,10 \pm 0,22$	$1,99 \pm 0,17$	$2,44 \pm 0,18$	$2,72 \pm 0,39$
0,8	$1,03 \pm 0,23$	$1,91 \pm 0,15$	$2,36 \pm 0,17$	$2,69 \pm 0,39$
1,0	$0,88 \pm 0,26$	$1,91 \pm 0,15$	$2,34 \pm 0,17$	$2,64 \pm 0,40$
2,0	$0,73 \pm 0,22$	$1,74 \pm 0,13$	$2,20 \pm 0,19$	$2,56 \pm 0,41$
5,0	$0,81 \pm 0,24$	$1,35 \pm 0,12$	$1,74 \pm 0,26$	$2,34 \pm 0,55$
10,0	-	$0,81 \pm 0,11$	$1,55 \pm 0,24$	$1,97 \pm 0,42$
50,0	-	$0,38 \pm 0,07$	$1,12 \pm 0,28$	$1,58 \pm 0,29$
100,0	-	-	-	$1,43 \pm 0,26$

Tab. 3: Verhalten der isometrischen Spannungsentwicklung (in g/g TG) isolierter Meerschweinchenherzen unter Einwirkung von Procain (linke Spalte $\times 10^{-4}$ M/l) bei variiertem $[Ca]_e$ (0,9 - 7,2 mM/l).

Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$), mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) sowie in Klammern die Anzahl der Versuche (n).

Ein analoges Verhalten ergab sich auch bei Betrachtung der in Tab.3 aufgeführten absoluten Werte für die Kontraktionskraft. Wie bei Pentobarbital konnte auch im Falle von Procain eine deutliche Abhängigkeit der Kontraktionskraft der Herzen von der extracellulären Calcium-Konzentration beobachtet werden. Je höher die extracelluläre Calcium-Konzentration, umso stärker war die entwickelte isometrische Kraft, und zwar bei 0,9 mM von 1,39 auf 0,8 g/g Trockengewicht, bei 1,8 mM von 1,8 auf 0,38 g/g Trockengewicht, bei 3,6 mM von 2,54 auf 1,12 g/g Trockengewicht, bei 7,2 mM von 2,57 auf 1,43 g/g Trockengewicht.

Aus der Tab.3 ging ebenso hervor, daß die geringste absolute Kontraktionskraft bei 7,2 (= 1,43 g/g Trockengewicht) höher war als die Ausgangslage bei 0,9 (= 1,39 g/g Trockengewicht), d.h. die Senkung der Kontraktionskraft durch Procain konnte vollständig durch Erhöhung der extracellulären Calcium-Konzentration aufgehoben werden.

Wie bei den vorangehend besprochenen Substanzen konnte auch für Propranolol eine deutliche Veränderung in seiner Wirkung auf die Kontraktionskraft bei Erhöhung der $[Ca]_e$ festgestellt werden (Abb. 4).

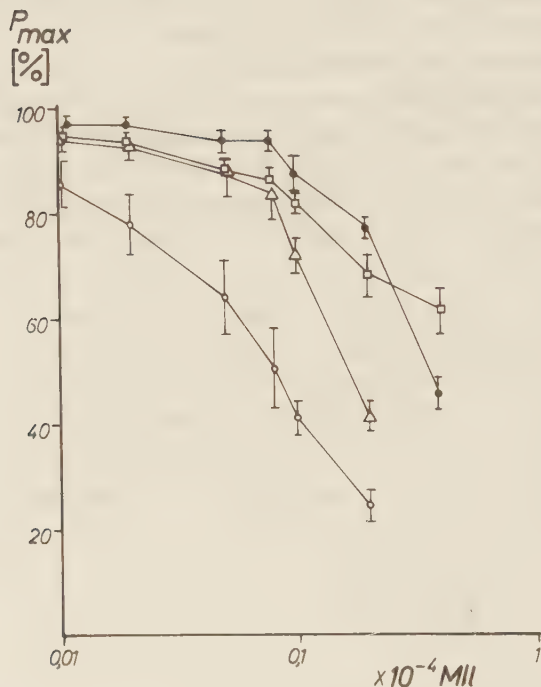


Abb. 4: Veränderung der isometrischen Spannungsentwicklung (auf der Ordinate in Prozent des Ausgangswertes) isolierter Meerschweinchenherzen unter Einwirkung von Propranolol (Konzentration in logarithmischem Maßstab auf der Abszisse) bei Variation der $[Ca]_e$. (Kreise 0,9 mM; Dreiecke 1,8 mM; Quadrate 3,6 mM; Punkte 7,2 mM). Dargestellt sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und mittleren Fehler ($s_{\bar{x}}$) der Mittelwerte aus jeweils 5-6 Einzelversuchen.

Die Dosiswirkungskurve für Propranolol hatte qualitativ den gleichen Verlauf auch dann, wenn die $[Ca]_e$ erhöht wurde. Dabei wurde mit steigender $[Ca]_e$ eine Verschiebung der Dosiswirkungskurve erreicht, d.h. daß durch Propranolol bei erhöhter $[Ca]_e$ vergleichbare negativ inotrope Wirkungen erst in höheren Konzentrationen der Substanz nachweisbar wurden. Ab einer Schwellenkonzentration für Propranolol von 1×10^{-5} M ergaben sich im prozentualen Vergleich zwischen 0,9, 1,8 und 3,6 mM deutliche Unterschiede in der Wirkung von Propranolol auf die myokardiale Kontraktionskraft, indem die Kontraktionskraft senkende Wirkung dieses Pharmakons mit steigender $[Ca]_e$ geringer ausgeprägt war. Die Dosiswirkungskurve für 0,9 mM $[Ca]_e$ fiel schon bei einer Konzentration von 1×10^{-6} M ab, während die Dosiswirkungskurven für die höheren $[Ca]_e$ erst bei 8×10^{-6} einheitlich abnahmen.

Der typische S-förmige Kurvenverlauf war nicht bei allen Ca-Konzentrationen voll ausgeprägt, da bei höheren extracellulären Calcium-Konzentrationen Schwierigkeiten in der Löslichkeit der Substanz auftraten.

Durch entsprechend höhere Propranolol-Konzentration konnte bei jeder extracellulären Calcium-Konzentration ein relativ (Abb.4) und absolut (Tab.4) quantitativ gleicher Kontraktionskraft-Abfall hervorgerufen werden. Auch bei höherer extracellulärer Calcium-Konzentration konnte eine weitere Erniedrigung der Kontraktionskraft durch Propranolol infolge der Überschreitung des Löslichkeitsproduktes nicht geprüft werden.

Propra- nolol [$\times 10^{-5}$ M/l]	0,9 mM (5)	1,8 mM (5)	3,6 mM (5)	7,2 mM (5)
0,1	$1,38 \pm 0,25$	$1,47 \pm 0,26$	$2,01 \pm 0,21$	$2,22 \pm 0,20$
0,2	$1,23 \pm 0,20$	$1,46 \pm 0,27$	$1,98 \pm 0,21$	$2,22 \pm 0,21$
0,5	$1,02 \pm 0,19$	$1,35 \pm 0,24$	$1,85 \pm 0,19$	$2,12 \pm 0,23$
0,8	$0,85 \pm 0,22$	$1,30 \pm 0,24$	$1,82 \pm 0,20$	$2,12 \pm 0,23$
1,0	$0,69 \pm 0,14$	$1,12 \pm 0,20$	$1,75 \pm 0,19$	$2,03 \pm 0,25$
2,0	$0,19 \pm 0,05$	$0,64 \pm 0,13$	$1,45 \pm 0,19$	$1,77 \pm 0,20$
4,0	-	-	$1,39 \pm 0,36$	$1,06 \pm 0,17$

Tab. 4: Verhalten der isometrischen Spannungsentwicklung (in g/g TG) isolierter Meerschweinchenherzen unter Einwirkung von Propranolol (linke Spalte $\times 10^{-5}$ M/l) bei variierter $[Ca]_e$ (0,9 - 7,2 mM/l).

Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$), mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) sowie in Klammern die Anzahl der Versuche (n).

Ein analoges Verhalten ergab sich auch bei Betrachtung der in Tab. 4 aufgeführten absoluten Werte für die Kontraktionskraft. Wie bei Pentobarbital und Procain konnte auch im Fall von Propranolol eine deutliche Abhängigkeit der Kontraktionskraft der Herzen von der $[Ca]_e$ beobachtet werden. Je höher die $[Ca]_e$, umso stärker war die entwickelte isometrische Kraft, und zwar bei 0,9 mM von 1,38 auf 0,19 g/g TG, bei 1,8 mM von 1,47 auf 0,64 g/g TG, bei 3,6 mM von 2,01 auf 1,39 g/g TG und bei 7,2 mM von 2,22 auf 1,06 g/g TG, d.h. bereits eine Erhöhung auf 3,6 mM hob die Senkung der Kontraktionskraft durch Propranolol auf.

d) Vergleich der Ca-Wirkung auf die Kontraktionskraft-
veränderung durch die untersuchten Pharmaka:

Einen Vergleich der Wirkung von Ca auf die Kontraktionskraft unter Einwirkung von Pentobarbital, Procain und Propranolol zeigte die Abb. 5.

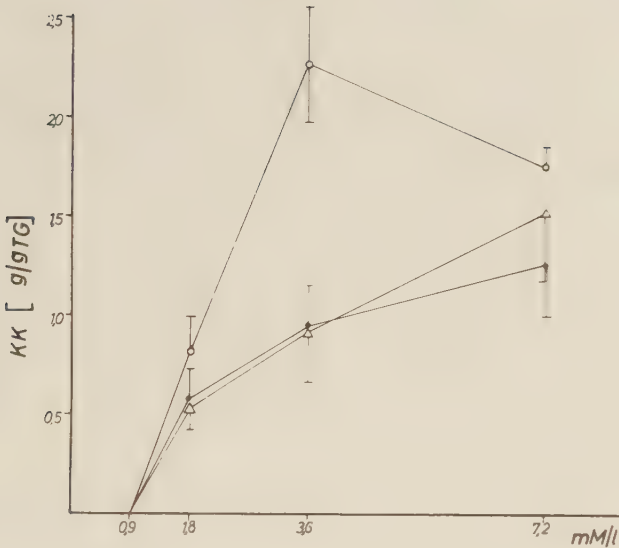


Abb. 5: Kontraktionskraftänderung (auf der Ordinate in g/g TG) bei variiert extracellulärer Ca-Ionen-Konzentration (auf der Abszisse in mM/l) gegenüber dem Ausgangswert bei 0,9 mM $[Ca]_e$.

Dargestellt sind die halbmaximalen Hemmkonzentrationen von Pentobarbital (1×10^{-4} M) (Kreise), Procain (5×10^{-4} M) (Dreiecke) und Propranolol (8×10^{-6} M) (Punkte).

Eingetragen sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Abweichung ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 5 Einzelversuchen (s. Tab. B, S. 27b).

Darin sind die Änderungen der Kontraktionskraft gegenüber der bei 0,9 mM $[Ca]_e$ entwickelten mechanischen Aktivität in g/g TG aufgetragen. Zu diesem Vergleich wurde von jeder Substanz diejenige Konzentration verwendet, bei der unter niedriger $[Ca]_e$ (0,9 mM) eine 50%ige

Hemmung der Kontraktionskraft beobachtet wurde. Entsprechend den in Abb.1 dargestellten Dosiswirkungskurven wurde der Vergleich für Pentobarbital in einer Konzentration von 1×10^{-4} M, für Procain bei 5×10^{-4} M und für Propranolol bei 8×10^{-6} M angestellt. Gegenüber der Kontraktionskraft bei 0,9 mM $[Ca]_e$ fand sich bei allen geprüften Substanzen in Abhängigkeit von der $[Ca]_e$ eine deutliche Kontraktionskraft-Steigerung. Dabei war dieser Zuwachs der Kontraktionskraft für Propranolol und Procain über den gesamten Verlauf der Ca-Wirkung völlig identisch. Dagegen wurde die Kontraktionskraft bei Einwirkung von Pentobarbital bei 1×10^{-4} M bis 3,6 mM $[Ca]_e$ sehr viel stärker erhöht. Weitere Steigerung auf 7,2 mM $[Ca]_e$ führte bei Anwesenheit von Pentobarbital aber gegenüber der bei 3,6 mM entwickelten Kontraktionskraft nicht zu weiterer Zunahme sondern sogar zu deren Abfall, so daß die Steigerungen der Kontraktionskraft unter Einwirkung aller geprüften Pharmaka bei 7,2 mM übereinstimmten. An Hand der absoluten Werte für die Kontraktionskraft ließ sich feststellen, daß die 50%ige Hemmung der Kontraktionskraft unter 1×10^{-4} M Pentobarbital durch Verdoppelung der $[Ca]_e$ von 0,9 auf 1,8 mM vollständig aufgehoben werden konnte. Von einem Kontrollwert von $1,33 \pm 0,13$ g/g TG senkte diese Pentobarbital-Konzentration die Kontraktionskraft auf $0,67 \pm 0,13$ g/g TG um etwa 0,7 g/g TG. Wurde die $[Ca]_e$ bei gleicher Pentobarbitalkonzentration auf 1,8 mM $[Ca]_e$ erhöht, so nahm die Kontraktionskraft um 0,82 g/g TG zu, womit die Senkung der Kontraktionskraft durch Pentobarbital bei 0,9 mM vollständig aufgehoben wurde.

Bei Procain lag die 50%ige Hemmung der Kontraktionskraft bei 5×10^{-4} M. Durch Erhöhung der $[Ca]_e$ von 0,9 auf 1,8 mM $[Ca]_e$ ließ sich diese Hemmung aufheben. Diese Procain-Konzentration senkte die Kontraktionskraft auf $0,81 \pm 0,13$ g/g TG, ausgehend von einem Kontrollwert von $1,33 \pm 0,13$ g/g TG, um etwa 0,5 g/g TG. Durch Erhöhung der $[Ca]_e$ auf 1,8 mM bei gleicher Procain-Konzentration nahm die Kontraktionskraft um 0,54 g/g TG zu und damit war die Kontraktionskraft-Senkung wieder aufgehoben.

Gleiche Verhältnisse lagen unter der Einwirkung von Propranolol vor. Ausgehend von einem Kontrollwert von $1,33 \pm 0,13$ g/g TG senkte eine Propranolol-Konzentration von 8×10^{-6} die Kontraktionskraft auf $0,85 \pm 0,13$ g/g TG um etwa 0,5 g/g TG. Wurde die $[Ca]_e$ bei gleicher Propranolol-Konzentration von 0,9 auf 1,8 mM $[Ca]_e$ erhöht, so stieg die Kontraktionskraft um etwa 0,6 g/g TG an, wodurch die Senkung der Kontraktionskraft durch Propranolol bei 0,9 mM vollständig aufgehoben wurde.

Noch deutlicher konnte die Wirkung von Ca bei gehemmter Kontraktionskraft durch Pentobarbital (1×10^{-4} M), Procain (5×10^{-4} M) und Propranolol (8×10^{-6} M) dann erkannt werden, wenn ein Vergleich zwischen jeweils verdoppelter $[Ca]_e$ und Kontraktionskraft angestellt wurde (Tab. 5).

Pentobarbital [$\times 10^{-5}$ M/l]	0,9 mM (6)	7,2 mM (5)
0,1	$0,33 \pm 0,71$	$0,40 \pm 0,67$
0,5	$0,66 \pm 0,95$	$0,60 \pm 0,87$
1,0	$0,33 \pm 0,61$	$0,40 \pm 0,92$
2,0	$0,50 \pm 0,20$	$- 0,80 \pm 1,11$
3,0	$- 0,50 \pm 0,99$	$- 1,80 \pm 1,15$
4,0	$- 0,50 \pm 0,99$	$- 2,80 \pm 1,20$
5,0	$- 0,42 \pm 1,12$	$- 4,20 \pm 0,86$
10,0	$0,92 \pm 0,98$	$- 4,80 \pm 0,66$

Tab. 5a: Veränderung (Δ) des Durchflusses (in ml/min) bei 0,9 und 7,2 mM $[Ca]_e$ für Pentobarbital (1×10^{-6} - 1×10^{-3} M).

Dargestellt sind die Mittelwerte ($\bar{x}$), die mittleren Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$). Den dargestellten Mittelwerten unterliegen 5-6 Einzelversuche.

Procain [x 10 ⁻⁴ M/l]	0,9 mM (5)	7,2 mM (5)
0,1	2,40 ± 0,67	0,80 ± 0,37
0,2	3,20 ± 0,80	1,20 ± 0,73
0,3	3,80 ± 0,86	1,40 ± 0,50
0,5	4,40 ± 0,92	1,80 ± 0,86
0,8	5,20 ± 1,15	1,80 ± 0,66
1,0	5,40 ± 1,32	2,40 ± 0,97
2,0	5,80 ± 1,42	2,20 ± 1,01
5,0	6,40 ± 1,56	2,60 ± 0,97
10,0	6,00 ± 2,64	2,60 ± 0,97

Tab. 5b: Veränderung (Δ) des Durchflusses (in ml/min) bei 0,9 und 7,2 mM $[Ca]_e$ für Procain (1×10^{-5} - 1×10^{-3} M).

Dargestellt sind die Mittelwerte ($\bar{x}$), die mittleren Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$). Den dargestellten Mittelwerten unterliegen 5 Einzelversuche.

Propranolol [x 10 ⁻⁵ M/l]	0,9 mM (5)	7,2 mM (5)
0,1	0,20 ± 0,37	0,20 ± 0,19
0,2	1,20 ± 0,58	0,40 ± 0,24
0,5	2,60 ± 0,67	0,40 ± 0,24
0,8	2,20 ± 0,66	0,40 ± 0,24
1,0	3,40 ± 1,46	0,60 ± 0,24
2,0	3,40 ± 1,16	0,20 ± 0,19
4,0	-	- 0,20 ± 0,37

Tab. 5c: Veränderung (Δ) des Durchflusses (in ml/min) bei 0,9 und 7,2 mM $[Ca]_e$ für Propranolol (1×10^{-6} - 4×10^{-5} M).

Dargestellt sind die Mittelwerte ($\bar{x}$), die mittleren Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$). Den dargestellten Mittelwerten unterliegen 5 Einzelversuche.

Gegenüber dem Kontrollwert unter 0,9 mM $[Ca]_e$ von 1,33 g/g TG führte die auf 1,8 mM verdoppelte $[Ca]_e$ bei Procain und Propranolol mit einer Zunahme von etwa 0,5 g/g TG zur ca. 40%igen Steigerung der Kontraktionskraft. Ab 1,8 mM $[Ca]_e$ führte weitere Zunahme der $[Ca]_e$ im extracellulären Medium zu einem linearen Anstieg auch der Kontraktionskraft um ca. 100%. Abweichend davon wurde die Kontraktionskraft unter Pentobarbital (1×10^{-4} M) zwischen 0,9 und 1,8 mM um etwa 60% erhöht. Eine Verdoppelung der $[Ca]_e$ auf 3,6 mM führte gegenüber der Zunahme bei 1,8 mM sogar zu einer Erhöhung der Kontraktionskraft um zusätzlich 100%. Trotzdem konnte der Einfluß von Ca auf das von Pentobarbital beeinflusste Herz nicht als lineare Funktion betrachtet werden, da nach Erhöhung der $[Ca]_e$ von 3,6 auf 7,2 mM mit etwa 30% des Wertes bei 3,6 mM der Kontraktionskraft-Anstieg stark reduziert war.

c) Coronardurchfluß:

Verglich man die Veränderungen des coronaren Durchflusses durch die drei untersuchten Pharmaka untereinander, so ergaben sich deutliche Unterschiede. Zur besseren Übersichtlichkeit wurden in der Abb. 6 nur die Durchfluß-Änderungen ($= \Delta DF$) von 0,9 und 7,2 mM einander gegenübergestellt.

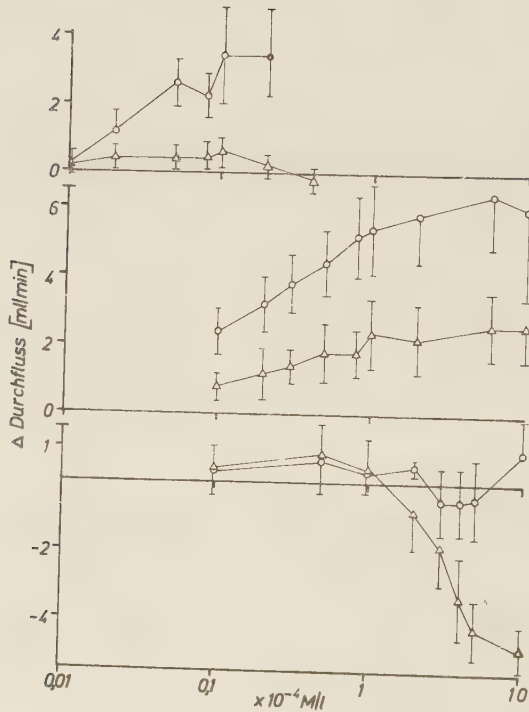


Abb. 6: Coronare Durchflußänderung (= Δ DF) bei unterschiedlichen Konzentrationsbereichen für die untersuchten Pharmaka Pentobarbital, Procain, Propranolol (von unten nach oben).

Kreise stellen 0,9 mM $[\text{Ca}]_e$ und Dreiecke 7,2 mM $[\text{Ca}]_e$ dar.

Eingetragen sind die Mittelwerte ($\bar{x}$) und deren mittlere Fehler ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 5 Einzelversuchen.

Nach Erhöhung der $[Ca]_e$ von 0,9 auf 7,2 mM ergab sich unter Einwirkung von Pentobarbital (Tab. 5a; Abb.6 unten) im Bereich von 1×10^{-5} bis 1×10^{-4} M/l kein Unterschied des coronaren Durchflusses am isolierten Meerschweinchenherzen.

Im Bereich niedriger $[Ca]_e$ (0,9 mM) blieb die Durchflußänderung unter Pentobarbital-Einwirkung bis in den höchsten geprüften Konzentrationsbereich von 1×10^{-3} M konstant. Dagegen fiel der Durchfluß bei der höheren $[Ca]_e$ (7,2 mM) im gleichen Konzentrationsbereich konzentrationsabhängig ab.

Unter Procain-Einwirkung (Tab. 5b; Abb.6 Mitte) nahm die coronare Durchflußänderung am Meerschweinchenherzen im Konzentrationsbereich von 1×10^{-5} bis 1×10^{-3} M/l konzentrationsabhängig zu. Dabei war die absolute Zunahme der coronaren Durchflußänderung bei 0,9 $[Ca]_e$ im Vergleich zu 7,2 mM $[Ca]_e$ größer. Die Änderung der Durchflußänderung gegenüber dem Ausgangswert wurde unter 0,9 mM $[Ca]_e$ von ca. 2,5 ml/min. $\pm$ 0,67 ml/min. bei 1×10^{-5} auf ca. 6 ml/min. $\pm$ 2,64 ml/min. bei 1×10^{-3} gesteigert, während bei 7,2 mM $[Ca]_e$ nur eine geringe, trotz kontinuierlicher Zunahme von 1 ml/min. auf 2,5 ml/min. im gleichen Konzentrationsbereich eine nicht wesentliche Erhöhung beobachtet wurde (Tab. 5b).

Im Gegensatz zu Pentobarbital erhöhte sich bei Einwirkung von Propranolol die Änderung der coronaren Durchflußänderung bei niedriger $[Ca]_e$ (0,9 mM) deutlich, blieb aber bei 8-fach gesteigerter $[Ca]_e$ (7,2 mM) unverändert gegenüber dem Kontrollwert. Die absolute Änderung der Durchflußänderung gegenüber dem Ausgangswert bei 0,9 mM von etwa 10 ml/min. betrug in Konzentrationen zwischen 1×10^{-6} und 2×10^{-5} mit ca. 3 ml/min. etwa 30% (Tab. 5c; Abb.6 oben).

Pentobarbital [x 10 ⁻⁴ M/l]	0,9 mM (6)
0,1	91,9 ± 0,5
0,5	84,5 ± 1,3
1,0	54,5 ± 1,7
2,0	28,2 ± 0,8
3,0	19,1 ± 0,9
4,0	12,6 ± 0,6
5,0	6,8 ± 0,6
10,0	5,1 ± 0,7

Procain [x 10 ⁻⁴ M/l]	0,9 mM (5)
0,1	100,0 ± 0,3
0,2	98,9 ± 0,3
0,3	92,3 ± 0,3
0,4	89,2 ± 0,5
0,5	82,3 ± 0,5
0,8	77,0 ± 0,6
1,0	72,1 ± 0,6
2,0	59,0 ± 0,5
5,0	46,1 ± 0,8

Propranolol [x 10 ⁻⁴ M/l]	0,9 mM (5)
0,1	87,5 ± 0,8
0,2	79,5 ± 1,0
0,5	65,5 ± 1,4
0,8	51,2 ± 1,6
1,0	43,1 ± 0,6
2,0	12,8 ± 0,6

Tab. A: Mittlere prozentuale Kontraktionskraft (bezogen auf die individuellen Ausgangswerte) isolierter Meerschweinchenherzen unter Einwirkung von Pentobarbital, Procain und Propranolol bei 0,9 mM [Ca]_e (linke Spalte x 10⁻⁴ M/l).

Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$), mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) sowie in Klammern die Anzahl der Versuche (n).

Pharmaka	[Ca] _e		
	1,8 mM	3,6 mM	7,2 mM
Pentobarbital	0,8 ± 0,2	2,3 ± 0,3	1,8 ± 0,1
Procaïn	0,5 ± 0,1	0,9 ± 0,3	1,5 ± 0,4
Propranolol	0,6 ± 1,5	1,0 ± 0,2	1,3 ± 0,2

Tab. B: Einfluß steigender extracellulärer [Ca]_e auf die Kontraktionskraft isolierter Meerschweinchenherzen bei Anwesenheit halbmaximaler Hemmkonzentrationen von Pentobarbital (1×10^{-4} M), Procaïn (5×10^{-4} M) und Propranolol (8×10^{-6} M).

Angegeben ist der Zuwachs der Kontraktionskraft in g/g TG, bezogen auf die unter 0,9 mM [Ca]_e gemessenen Werte.

Angegeben sind Mittelwerte ($\bar{x}$), mittlere Fehler des Mittelwertes ($s_{\bar{x}}$) aus jeweils 5 Einzelversuchen, außer bei Pentobarbital für 3,6 mM. Hier liegen 6 Einzelversuche zugrunde.

IV. Diskussion

Nach neueren Erkenntnissen der Herzmuskelmechanik können Veränderungen der Kontraktilität des Myokards nur dann sicher erkannt werden, wenn deren Einflußgrößen, wozu besonders die Vor- und Nachbelastung sowie die Herzfrequenz zählen, weitgehend konstant gehalten werden (Siegel 1969).

Das in den vorliegenden Untersuchungen verwendete Modell des Langendorff-Herzens stellt im wesentlichen ein Präparat zur Erfassung der Coronardurchströmung dar und nicht der exakten Kontraktionskraftmessung. Jedoch kann eine vergleichende Untersuchung verschiedener Pharmaka in ihrer Wirkung auf die Kontraktionskraft an diesem Präparat zur Aufklärung von Veränderungen am Myokard selbst Aufschlüsse geben, da insbesondere die Vorbelastung, Nachbelastung und Herzfrequenz unter diesen Bedingungen absolut konstant gehalten werden können. Da also unter diesen Bedingungen keine modifizierenden Einflüsse durch den Starling-Mechanismus auftreten, wird das Ausmaß der Kontraktionskraft weitgehend durch die für die Kontraktion unmittelbar zur Verfügung stehende freie intracelluläre Ca-Ionenkonzentration bestimmt (Kavaler 1959, 1962; Winegrad et al. 1962; Langer et al. 1963, 1967; Niedergerke 1963; Morad et al. 1968; Wood et al. 1969).

Die Erklärung dafür findet sich in der cellulären Grundlage der Regulation der Kontraktionsstärke, die in der wechselseitigen Beziehung zwischen der Verknüpfung von elastischen Elementen mit den die aktive kontraktionskomponente tragenden Myokardfasern einerseits (Brady 1968; Jewell et al. 1968; Siegel 1969) und der relativ komplexen Feinregulation der intracellulären Ca-Ionenkonzentration der Herzmuskelzellen andererseits besteht (Wood et al. 1969; Krebs 1970).

Die in den vorliegenden Untersuchungen gefundene starke Abhängigkeit der Kontraktionskraft der Herzen von der extracellulären Ca-Ionenkonzentration findet ihre Erklärung in der mit Erhöhung des elektrochemischen Gradienten für Ca verbundenen Zunahme auch der intracellulären Ca-Ionenkonzentration. Diese Beziehung zwischen extra-

cellulärer Ca-Konzentration und Kontraktionskraft ist aus zahlreichen Untersuchungen bekannt (Winegrad et al. 1962; Niedergerke 1963; Nayler 1966, 1967).

Die Höhe dieser "freien" intracellulären Ca-Ionenkonzentration bestimmt die für das Ausmaß der Kontraktionskraft entscheidende Interaktion der kontraktilen Proteine (Kavaler 1959, 1962; Morad et al. 1968; Wood et al. 1969).

Tatsächlich wurden in zahlreichen Untersuchungen zum Mechanismus der Kontraktionskraftänderung durch physiologische oder pharmakologische Intervention einheitlich gleichsinnige Veränderungen der "freien" intracellulären Ca-Ionenkonzentration und der Kontraktionskraft gefunden (Übers. Wood et al. 1969; Nayler 1967, 1968; Krebs 1970). Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, daß Änderungen in der Geschwindigkeit und absoluten Höhe der intracellulären Ca-Ionenkonzentration indirekt an Veränderungen der entsprechenden mechanischen Parameter, d.h. Kontraktions- und Erschlaffungsgeschwindigkeit sowie der Höhe von Druck- oder Spannungsentwicklungen des Herzens, erkannt werden können (Bianchi et al. 1967, 1968).

Nach heute geltenden Auffassungen wird die Aktivierung des Myokards durch Depolarisation der Zellmembran, d.h. dem Abbau der elektrochemischen Gradienten für Na und K, eingeleitet. Die Ca-Ionen stellen das Bindeglied zwischen der Depolarisation der Zellmembran und der Aktivierung der kontraktilen Proteine dar (Übers. Nayler 1967, 1969; Wood et al. 1969; Glitsch et al. 1969, 1970). Am Herzen erfolgt die sog. elektrochemische Koppelung einmal dadurch, daß während der Plateau-Phase des Aktionspotentials Ca-Ionen durch eine Erhöhung der Membranpermeabilität in die Herzmuskelzellen gelangen (Übers. Wood et al. 1969). Weiter wird aber im Gefolge der Depolarisation zusätzlich Ca aus den Speichern des sarkoplasmatischen Retikulums und anderer Bindungsstellen, z.B. in der Zellmembran und evtl. auch aus Mitochondrien, freigesetzt (Übers. Weber 1964, 1966; Bianchi 1968; Krebs 1970). Das Ergebnis der Zellmembran-Depolarisation ist über alle Vorgänge ein Ansteigen der intracellulären Ca-Ionenkonzentra-

tion bis auf maximal 10^{-5} M. Dadurch werden die kontraktile Elemente aktiviert. Als deren sichtbare Zeichen erfolgt die Kontraktion des Herzens.

Die Ca-abhängigen ATP-asen im sarcoplasmatischen Retikulum werden in Abhängigkeit von der Höhe der intracellulären Ca-Ionenkonzentration aktiviert (Hasselbach 1963, 1965), wobei auch in der Anstiegsphase der intracellulären Ca-Ionenkonzentration bereits die Aktivität des Enzymes ansteigt. Die vollständige Erschlaffung wird schließlich erreicht, wenn die intracelluläre Ca-Ionenkonzentration durch aktiven Ca-Transport in das sarkoplasmatische Retikulum bzw. dessen Rückbildung an intracelluläre Bindungsorte unter den Schwellenwert von etwa 5×10^{-7} M gesenkt worden ist.

Es existieren zahlreiche Hinweise darauf, daß Pharmaka mit positiv oder negativ inotroper Wirkung eine Beeinflussung des Ca-Umsatzes am Herzen zeigen (Nayler 1967; Krebs 1970). Dabei kann die Höhe und der Zeitverlauf der intracellulären Ca-Ionenkonzentration entweder durch Veränderung der Membranpermeabilität oder über eine Beeinflussung der Bindung von Ca an seine intracellulären Bindungsorte hervorgerufen werden (Krebs 1970).

Wird die Permeabilität der Membran für Ca-Ionen durch Pharmaka verändert, so können positiv oder negativ inotrope Effekte bei gleichbleibendem elektrochemischen Gradienten für Ca nach Richtung der Veränderung eintreten. So ist z.B. an Vorhöfen der Meerschweinchenherzen nachgewiesen worden, daß sowohl Noradrenalin (Großmann und Furchtgott, 1964) als auch Adrenalin (Reuter 1966, 1967) den ^{45}Ca -Influx erhöhen und andererseits β -Adrenolytika (Reuter et al. 1966, 1968) den ^{45}Ca -Influx herabsetzen. Diese Befunde erklären die positiv bzw. negativ inotropen Wirkungen dieser Substanzen. Wenn also diese Pharmaka die Membranpermeabilität für Ca-Ionen beeinflussen, so ist zu erwarten, daß sich dieser Effekt bei niedriger extracellulärer Ca-Konzentration deshalb stärker bemerkbar macht, weil unter diesen Bedingungen eine stärkere Aktivierung des kontraktile Systems prinzipiell möglich wäre. Dies auch deshalb, weil bei niedriger extracellulärer Ca-Konzentration

der Ca-Einwärtsstrom in die Herzmuskelfaser während der Erregung infolge des kleinen Gradienten nur gering ist und daher auch die Kontraktionskraft gering ist. Erhöhung oder Verminderung der Durchlässigkeit der Membran für Ca-Ionen kann den Einwärtsstrom unter diesen Bedingungen gegenüber der Ausgangslage beträchtlich stärker beeinflussen. Bei sehr hoher extracellulärer Ca-Konzentration ist dagegen der Einwärtsstrom infolge des hohen elektrochemischen Gradienten maximal, so daß eine weitere Zunahme der Membranpermeabilität für Ca nur geringe Auswirkungen haben kann. Entsprechend müßte bei jeder Ca-Konzentration unterhalb des Maximums die Kontraktionskraft durch Steigerung oder Verminderung der Membranpermeabilität stärker beeinflußt werden.

Diesen Überlegungen entsprechen die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung der negativ inotrop wirkenden Substanzen Pentobarbital, Procain und Propranolol. Bezogen auf gleiche molare Konzentrationen war die negativ inotrope Wirkung jeder Substanz umso stärker ausgeprägt, je niedriger die extracelluläre Ca-Ionenkonzentration war.

Bei Pentobarbital trat die negativ inotrope Wirkung auf die Kontraktionskraft des Herzens besonders im Bereich von 0,9 und 1,8 mM deutlich hervor, während sie sich bei höheren extracellulären Ca-Ionenkonzentrationen erst in höheren Konzentrationen und quantitativ schwächer ausgeprägt zeigte. So trat z.B. bei vierfacher Erhöhung der extracellulären Ca-Konzentration auf 3,6 mM kein proportionaler Anstieg der Kontraktionskraft auf. Die Erklärung dafür dürfte im Erreichen einer Sättigung der kontraktilen Elemente mit Ca-Ionen bei Anwesenheit hoher extracellulärer Ca-Konzentrationen liegen.

Die gleichsinnige Reduktion der Kontraktions- und Erschlaffungsvorgänge am isolierten Myokard weist auf einen allgemeinen, nicht spezifischen Angriffsort der Barbiturat-Wirkung hin. Die nahe beieinander liegenden pK_a -Werte der Barbiturate lassen eine wesentliche Bedeutung der Permeation unwahrscheinlich erscheinen. Jedenfalls können daraus nicht die Unterschiede zwischen der ausgeprägten negativ inotropen Wirkung von Pentobarbital und Thiopental auf der einen Seite und das völlige Fehlen einer Beeinflussung der Kontraktionskraft des

Herzens durch Barbitursäure auf der anderen Seite erklärt werden (Klärner 1962; Krebs 1970). Einen besseren Bezug zur Wirksamkeit der genannten Barbiturate bietet deren Lipid-Wasser-Verteilungsquotient, der mit 1 : 39 : 580 erhebliche Unterschiede zwischen Barbitursäure, Pentobarbital und Thiopental erkennen läßt. Die daraus unter Pentobarbital und Thiopental resultierende Anreicherung dieser Substanzen an den funktionell wichtigen Lipiden (Blaustein 1967; Johnson et al. 1969) der äußeren Zellmembran, des sarkoplasmatischen Retikulums und der Mitochondrienmembran führt zur Einschränkung der Ca-Austauschbarkeit (Krebs 1970) und damit wahrscheinlich zur Reduktion der unmittelbar für den Kontraktionsvorgang zur Verfügung stehenden Ca-Menge. Das heißt, daß die auf Depolarisation von den polaren Gruppen der Phospholipiden freigesetzte Ca-Menge (Frankenhäuser et al. 1957; Blaustein et al. 1966, 1967) vermindert ist. Da Pentobarbital wegen seiner Lipoidlöslichkeit in den Lipidschichten der Membranen angereichert wird, hemmt es durch seine Verbindung mit den Phospholipiden der ATP-ase des sarkoplasmatischen Retikulums (Briggs et al. 1966; Greaser et al. 1969; Heß et al. 1969) und der Mitochondrien (Chance et al. 1965; Dransfeld et al. 1969) auch die Aktivität dieser Enzyme und damit die aktive Senkung der Ca-Konzentration im Myoplasma (Lain et al. 1968). -

Im Gegensatz zu Pentobarbital wurde unter Einwirkung von Procain nur eine relativ geringe negativ inotrope Wirkung festgestellt, die aber eine deutliche Konzentrationsabhängigkeit zeigte. Dies steht im Einklang mit Untersuchungen in vivo (Liebermann et al. 1968), in denen im therapeutischen Konzentrationsbereich nicht die negativ inotrope sondern die negativ chronotrope Wirkung im Vordergrund stand.

Selbst durch hohe Konzentrationen ließ sich die Kontraktionskraft nur maximal auf etwa 50% senken. Dementsprechend verbot sich wegen der regelmäßig auftretenden Blockade der Erregungsleitung die Anwendung noch höherer als der verwendeten Konzentrationen.

Interessanterweise konnte in höheren Ca-Konzentrationen praktisch keine konzentrationsabhängige Senkung der Kontraktionskraft hervorgerufen werden, weil bei den dazu nötigen Konzentrationen ebenfalls bereits die Erregungsleitung blockiert wurde. Da diese Blockade der Erregungsleitung einheitlich bei der Procain-Konzentration von 5×10^{-4} mM/l eintrat, ergibt sich daraus eine Dissoziation zwischen der Wirkung von Procain auf die Erregungsleitung und auf die Kontraktionskraft des Herzens. Die zugrunde liegenden Mechanismen, nämlich die bekannte Hemmung der membranösen Kationenbewegungen (Goodman et al. 1970), müssen demnach entweder quantitativ unterschiedlich beeinflußt oder bei quantitativ gleicher Beeinflussung qualitativ different betroffen werden. Unabhängigkeit von der Ca-Konzentration besteht offenbar für eine Hemmung der transmembranösen Na- und K-Fluxe, deren unmittelbare Folge in der Erregungsleitungsverminderung besteht (Holland et al. 1962). Nach Untersuchungen von Blaustein et al. (1966, 1967) liegt auch für den Calcium-Stoffwechsel eine direkte Beeinflussung durch Lokalanästhetika vor. Der Herabsetzung der Membran-Erregbarkeit soll ursächlich eine kompetitive Verdrängung von Ca zugrunde liegen (Feinstein 1964). Auch hierfür konnte, wie im Falle der Barbiturate, eine Interaktion zwischen den Lokalanästhetika und den in allen cellulären Membranen vorhandenen (Übers. Deenen 1965; Latner 1965) und funktionell wesentlichen (Übers. Hokin et al. 1959, 1961; Passow 1961; Martonosi 1964; Cuthbert 1967; Botré et al. 1969) Phospholipiden wahrscheinlich gemacht werden (Feinstein 1964; Okki 1970; Ritchie et al. 1966).

Jedoch besteht die Wirkung der Lokalanästhetika im Gegensatz zu den Barbituraten in einer Verminderung der Ca-Menge an den Phospholipiden (Feinstein 1964; Okki 1970) und kompetitiven Ca-Verdrängung aus der Membran. Alle diese Effekte sind abhängig von der Permeationsfähigkeit des Lokalanästhetikums (Ritchie et al. 1966).

Aus der gefundenen Abschwächung der negativ inotropen Wirkung von Procain durch erhöhte extracelluläre Ca-Ionenkonzentrationen ergibt sich, daß dadurch ein Ausgleich in der Bereitstellung kontraktionswirksamen Calciums erfolgen kann. Mit zunehmenden Ca-konzentrations-

gradienten wird bei fortdauernder Veränderung der Membranpermeabilität eine erhöhte Kontraktionskraft sichergestellt. Diese Möglichkeit einer Aufhebung einer Procainwirkung besteht aber offenbar nur für das Arbeitsmyokard, da die Blockade der Erregungsleitung auch bei Erhöhung der Schwellenstromstärke nicht verhindert werden konnte. Neben der Beeinflussung der Ca-Bindung durch Lokalanästhetika konnte an Skelett-Muskel-Mikrosomen eine nicht kompetitive Verdrängung des Lokalanästhetikums Procain durch Ca-Erhöhung nachgewiesen werden (Bondani et al. 1970). Nach den vorliegenden Untersuchungen kann nicht entschieden werden, ob die Aufhebung der negativ inotropen Procainwirkung durch extracelluläre Ca-Erhöhung ursächlich auf den erhöhten elektrochemischen Gradienten oder auf Verdrängung des Procains durch die erhöhte Ca-Konzentration zurückzuführen ist. Verglichen mit Pentobarbital und Procain erwies sich der β -Rezeptoren-Blocker Propranolol auf molarer Basis als am stärksten wirksam. Wie aus zahlreichen Untersuchungen bekannt ist (Fleckenstein et al. 1968; Gersmeyer et al. 1967), beruht dies nicht auf der Blockade der β -Rezeptoren, sondern stellt eine zusätzliche Eigenwirkung der β -Rezeptoren blockierender Substanzen dar. Diese konzentrationsabhängigen chinidinartigen Wirkungen (Dollery et al. 1969; Nayler 1966; Ablad 1971; Kuschinsky et al. 1967; Rahn 1966) entfallen sowohl auf die spezifisch β -blockierende l-Form als auch die nicht β -blockierende d-Form von Propranolol. Auch der negativ inotrope Effekt von Propranolol beruht auf einer Verminderung der Austauschbarkeit des cellulären Ca (Silva Graca et al. 1972), wobei ein Angriff der Substanz an der äußeren Zellmembran diskutiert wird (Nayler 1966; Silva Graca et al. 1972; Fleckenstein et al. 1968; Dollery et al. 1969). Durch Erhöhung des elektrochemischen Gradienten für Calcium konnte die offenbar verminderte Ca-Austauschbarkeit aufgehoben werden, so daß eine Rechtsverschiebung der Dosiswirkungskurve resultierte. Die außerordentlich starke negativ inotrope Wirkung von Propranolol in der vorliegenden Untersuchung dürfte auf die konstante Reizfrequenz zurückzuführen sein. Diese Auffassung wird unterstützt durch in vivo Untersuchungen von Fitzgerald et al. (1972) an narkotisierten Munden, in denen eine Abhängigkeit der negativ inotropen

Propranolol-Wirkung von der Reizfrequenz gefunden wurde. Doch kann selbst bei abnehmender Herzfrequenz durch β -Rezeptoren-Blocker eine deutliche Kontraktilitätsminderung auch in vivo festgestellt werden (Fitzgerald et al. 1972; Åblad et al. 1971). Die unter physiologischen Bedingungen (Arrold et al. 1968; Arnold et al. 1970) in einem bestimmten Druckbereich feststellbare Beziehung zwischen coronarem Durchfluß und Kontraktkionskraft gilt nach den vorliegenden Untersuchungen nicht unter den geprüften pharmakologischen Bedingungen. Im Gegenteil war ein konzentrationsabhängiger Anstieg des Coronardurchflusses, wie im Fall von Pentobarbital und Procain, oder Gleichbleiben des Coronarflusses, wie im Fall des Propranolols, dann nachweisbar, wenn bei geringerer extracellulärer Ca-Konzentration eine ebenfalls geringe Kontraktkionskraft bestand. Umgekehrt war eine hohe Kontraktkionskraft bei $7,2 \text{ mM } [\text{Ca}]_e$ entweder mit keiner Änderung oder sogar einer Verminderung des Coronardurchflusses verbunden. Dies könnte darauf hindeuten, daß unter diesen Bedingungen nicht der Coronardurchfluß für die Kontraktkionskraft entscheidend war, sondern umgekehrt die Coronardurchströmung in Abhängigkeit vom intramuralen Druck beeinflußt wurde. Das bedeutet, daß am isolierten Herzen der Coronardurchfluß weniger durch die Coronargefäßweite als vielmehr durch die myokardiale Widerstandskomponente bestimmt wird. Jedoch scheint es im Falle der Coronardurchflußverminderung unter Propranolol bei hoher extracellulärer Ca-Konzentration angebracht, einen zusätzlichen direkten gefäßverengenden Effekt dieser Substanz durch Hemmung coronarer β -Rezeptoren zu diskutieren, da unter vergleichbarer Kontraktkionskraft-Entwicklung ein deutlich stärkerer Abfall des Coronardurchflusses nachgewiesen werden konnte.

V. Zusammenfassung

Am isolierten, nach der Langendorff-Methode mit carbogengesättigter Tyrodelösung bei 37°C perfundierten, elektrisch gereizten (3 Hz, 4 msec., 40 V) Meerschweinchenherzen wurden die Wirkungen von Pentobarbital, Procain und Propranolol untersucht.

Alle drei untersuchten Pharmaka zeigten bei einer Ca-Konzentration von 0,9 mM/l eine konzentrationsabhängige negativ inotrope Wirkung. Bezogen auf molare Konzentrationen nahm diese negativ inotrope Wirkung von Propranolol über Pentobarbital zu Procain ab, wobei der Unterschied zwischen Propranolol und den relativ dicht beieinander liegenden Pentobarbital und Procain etwa eine Zehnerpotenz betrug.

Wurde die extracelluläre Ca-Ionenkonzentration auf 1,8, 3,6 bzw. 7,2 mM_i erhöht, so ergab sich für alle untersuchten Pharmaka eine Rechtsverschiebung der Dosis-Wirkungs-Kurve. Unter diesen Bedingungen konnte die Senkung der Kontraktionskraft bei 0,9 mM $[Ca]_e$ durch höhere Ca-Konzentrationen absolut aufgehoben und über die Ausgangslage hinaus bei Anwesenheit der untersuchten Pharmaka sogar gesteigert werden.

Im Gegensatz zur guten Aufhebbarkeit der negativ inotropen Wirkung konnte die durch Procain hervorgerufene Blockierung der Erregungsüberleitung weder durch Erhöhung der Ca-Konzentration noch durch Erhöhung der Schwellenstromstärke aufgehoben werden.

Die Ergebnisse der Coronardurchfluß-Änderungen zeigen, daß im Gegensatz zu physiologischen Bedingungen keine Korrelation zwischen dieser Größe und der Kontraktionskraft besteht.

VI. Literaturverzeichnis

ABLAID, B.:

Effects of three beta adrenergic receptor blockers on myocardial oxygen consumption on the dog.
Europ. J. Pharmacol. 14, 19-28 (1971).

ARNOLD, G.C. and C. MORGENSTEIN:

The autoregulation of the heart work by the coronary perfusion pressure.
Pflügers Arch. 321, 34-55 (1970)

ARNOLD, G., E. KOSCHE, E. MESSNER, A. NEITZER and W. LOCHNER:

The Importance of the perfusion pressure in the coronary arteries for the contractility and oxygen consumption of the heart.
Pflügers Arch. ges. Physiol. 299, 339-346 (1968)

BIANCHI, C.P. and T.C. BOLTON:

Action of local anesthetics on coupling system in muscle.
J. Pharmac. Exp. Ther. 157, 388-405 (1967)

BIANCHI, C.P. and G.E. STROBEL:

Modes of action of local anesthetics in nerve and muscle in relation to their uptake and distribution.
Trans. N.Y. Acad. Sci. 30, 1682-1092 (1968)

BLAUSTEIN, M.P.

Phospholipids as ion exchangers: implications for a possible role in biological membrane excitability and anesthesia.
Biochim. Biophys. Acta (Anaest.) 135, 653-668 (1967)

BLAUSTEIN, M.P. and D.E. GOLDMAN:

Action of anionic and cationic nerve-blocking agents: experiment and interpretation.
Science 153, 429-432 (1966)

BONDANI, A. and R. KARLER:

Interaction of calcium and local anesthetics with skeletal muscle microsomes.
J. Cell. Physiol. 75, 199-212 (1970)

BOTRE, C., W. DORST, M. MARCHETTI and A. MEMOLI:

Ion selective properties of some lipid systems and their relation to biological membranes.
Biochim Biophys. Acta (Anaest.) 193, 333-337 (1969)

BRADY, A.J.:

Active state in cardiac muscle.
Physiol. Rev. 48, 570-600 (1968)

BRIGGS, F.N., E.W. GERTZ and M.L. HESS:

Calcium uptake by cardiac residues: inhibition by
amytal and reversal by onabain.
Biochem. Z. 345, 122-131 (1966)

CHANCE, B.:

The energy-linked reaction of calcium with mitochondria
J. Biol. Chem. 240, 2729-2748 (1965)

CUTHBERT, A.W.

Membrane lipids and drug action.
Pharmacol. Rev. 19, 59-105 (1967)

DEENEN, L.L.M. VAN:

Phospholipids and Biomembranes. In: Progress in the
chemistry of fats and other lipids.
Edit. R.T. Holman, Pergamon-Press, Oxford-London-
Edinburgh, 1965 pp., 129-212

DOLLERY, C.T., J.W. PATERSON and M.E. CONOLLY:

Clinical pharmacology of beta-receptor-blocking drugs.
Chin. Pharmacol. and Ther. 10, 765-769 (1969)

DRANSFELD, H., K. GREEF, A. SCHORN and B.T. TING:

Calcium uptake in mitochondria and vesicles of heart and
skeletal muscle in presence of potassium, sodium,
k-strophanthin and pentobarbital.
Biochem. Pharmacol. 18, 1335-1345 (1969)

FEINSTEIN, M.:

Reaction of local anesthetics with phospholipids.
J. Gen. Physiol. 48, 357-374 (1964)

FITZGERALD, J.D., O. DONNCELL and R. STELLA:

A comparison of the haemodynamic effects of propranolol,
4-hydroxypropranolol and practolol in anaesthetized dogs.
Br. J. Pharmac. 45, 207-217 (1972)

FITZGERALD, J.D., J. WALE and M. AUSTIN:

The haemodynamic effects of ($\pm$)-propranolol, dexpropranolol,
oxprenolol, practolol and sotalol in anaesthetized dogs.
Eur. J. Pharmac. 17, 123-134 (1972)

FLECKENSTEIN, A., H.J. DÖRING and H. KAMMERMEIER:

Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern und verwandten Sub-
stanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel
der Myokardfasern.
Klin. W.schr. 46, 343-347 (1968)

FRANKENHÄUSER, B. and A.L. HODGKIN:

J. Physiol. (Lond.) 138, 218-232 (1957)

GERSMEYER, E.F., H. SPITZBARTH, E. BAYER and E. LEICHT:

Effekte des β -Rezeptorenblockers Propranolol auf Herz- und Kreislaufdynamik beim Hund.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmac. 251, 130 (1965)

GLITSCH, H.G.:

Über einige Eigenschaften des aktiven Na^+ -Transports am Myokard.

Dtsch. Med. Wschr. 95, 963-970 (1970)

GLITSCH, H.G., H. REUTER and H. SCHOLZ:

The influence of intracellular sodium concentration on calcium influx in isolated guinea pig auricles.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmac. 264, 236-237 (1969)

GOODMAN, L.S. and A. GILMAN:

The pharmacological basis of therapeutics.

The Mac Millan Comp., New York (1970)

SYLVA GRACA, A. and R.A. VAN ZWIETEN:

A comparison between the negative inotropic action of various antiarrhythmic drugs and their influence on calcium movements in heart muscle.

J. Pharm. Pharmac. 24, 367-373 (1972)

GRILSEN, M.L., R.G. CASSENS, W.G. HOEKSTRA and E.J. BRISKEY:

Effects of diethylether and thymol on the ultrastructure and biochemical properties of purified sarcoplasmic reticulum fragments from skeletal muscle.

Biochim. Biophys. Acta (Anaest.) 193, 73-81 (1969)

GROSSMANN, A. and R.F. FURCHTGOTT:

The effect of external calcium concentration on the distribution and exchange of calcium in resting and beating guinea-pig auricles.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 143, 107-119 (1964)

GROSSMANN, A. and R.F. FURCHTGOTT:

The effect of various drugs on calcium exchange in the isolated guinea-pig left auricle.

J. Pharmacol. Exp. Ther. 145, 162-172 (1964)

HASSELBACH, W. and H.H. WEBER:

Die intracelluläre Regulation der Muskelaktivität-

Die Naturwissenschaften 6, 121-128 (1965)

GEIGY, J.R., A.G.:

Pharmazeutische Abteilung, Documenta Geigy,
Wissenschaftliche Tabelle, 6. Aufl. Basel (1960)

HASSLBBACH, W.:

Die Koppelung chemischer und mechanischer Reaktionen
während Kontraktion und Erschlaffung des Muskels.
Fortschr. Zool. 15, 1-91 (1963)

V. HESS, M.L., R.F. LAIN and N.F. BRIGGS:

The influence of aino-barbital and quabain on Ca-binding
to phospholipids isolated from cardiac sarcoplasmatic
reticulum.
Biochem. Pharmacol. 18, 2075-2079 (1969)

HOKIN, L.E. and M.R. HOKING:

Evidence for phosphatidic acids as the sodium carrier.
Nature (Lond.) 184, 1068-1071 (1959)

HOLLAND, W.C. and H. LÜTHMANN:

Influence of quabain on an exchangeable calcium fraction,
contractile force and resting tension of guinea-pig atria.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 137, 186-192 (1962)

JEWELL, B.R. and J.R. BLINKS:

Drugs and the mechanical properties of heart muscle.
Am. Rev. Pharmacol. 8, 113-130 (1968)

V. JOHNSON, P.N. and G. INESI:

The effect of methylxanthines and local anesthetics on
fragments sarcoplasmatic reticulum.
J. Pharmacol. Exp. Ther. 169, 308-314 (1969)

JOHNSON, S.M. and A.D. BANGHAM:

The action of anesthetics on phospholipid membranes.
Biochim. Biophys. Acta (Anaest.) 193, 92-104 (1969)

KAVALER, F.:

Uniformity of the contractile response of ventricular
muscle in high-calcium Tyrode's solution.
Nature (Lond.) 196, 1104-1106 (1962)

KAVALER, F.:

Membrane depolarization as a cause of tension development
in mammalian ventricular muscle.
Am. J. Physiol. 197, 968-970 (1959)

KLÄRNER, P.:

Über den Einfluß von Barbituraten, Thiobarbituraten und
Barbitursäure auf cellulläre Potentiale und Kontraktionen
des Meerschweinchenvorhofes.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmacol. 243, 269-278 (1962)

KREBS, R., W. KLAUS and CH. MENZ:

Kompartiment-Analyse des Ca-Umsatzes im isolierten
Meerschweinchenherzen.

Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmak. 226, 377-378 (1970)

KREBS, R.:

Über einige celluläre Grundlagen der positiv inotropen Wirkung
von Herzglykosiden, Katecholaminen und Methylxanthinen.

Hippokrates 41, 354-365 (1970)

KREBS, R.:

Untersuchungen zur Ursache der negativ inotropen Wirkung
der Barbiturate und deren Beeinflussung durch positiv
inotrop wirkende Substanzen.

Habil.-Schrift, Mainz (1970)

KUSCHINSKY, G., K. JORK and H. REUTER:

Der Einfluß der $[Ca^{++}]_e$ auf die Wirkung von Na, β -Adrenolytika
und Chinidin an isolierten Meerschweinchen-Vorhöfen.

Arch. Pharmak. exp. Path. 258, 59-68 (1967)

LAIN, R.F., M.L. HESS, E.W. GERTZ and F.N. BRIGGS:

Calcium uptake activity of canine myocardial sarcoplasmic
reticulum in the presence of anaesthetic agents.

Circulat. Res. 23, 597-604 (1968)

LANGER, G.A. and A.J. BRADY:

Calcium flux in the mammalian ventricular myocardium.

J. Gen. Physiol. 46, 703-719 (1963)

LANGER, G.A. and S.D. SERENA:

Relationship of calcium exchange to changes in length,
tension, and work in heart muscle.

Amer. J. of Phys. 213, 1125-1130 (1967)

LATNER, A.L.:

Possible biochemical mechanisms in anaesthesia:

Proc. Soc. Med. 58, 895-900 (1965)

LIEBERMANN, N.A., R.S. HARRIS, R.J. KATZ, H.M. LIPSCHUTZ,

M. DOLGIN and V.J. FISHER:

The effects of lidocaine on the electrical and mechanical
activity of the heart.

Amer. J. Cardiol. 22, 375-380 (1968)

LOCHNER, W., W. HASSELBACH and M. MAKINOX:

Die Calciumpumpe der "Erschlaffungsgrana" des Muskels
und ihre Abhängigkeit von der ATP-Spaltung.

Biochem. Z-schr. 333, 518-528 (1961)

MAKINOX, M. and W. HASSELBACH:

Die Regulation der freien Ca-Konzentration in den Muskel-
fasern durch die Erschlaffungswinkel.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 278, 9-20 (1963)

MARTONOSI, A. and R. FERETOS:

Sarcoplasmatic reticulum. The uptake of Ca^{++} by sarcoplasmic reticulum fragments.

J. biol. chem. 239, 648-658 (1964)

MARTONOSI, A.:

Role of phospholipids in ATPase activity and Ca -transport of fragmented sarcoplasmic reticulum.

Fedn. Proc. 23, 913-921 (1964)

MORAD, M. and W. TRAUTWEIN:

The effect of the duration of the action potential on contraction in the mammalian heart muscle.

Pflügers Arch. ges. Physiol. 299, 66-81 (1968)

NAYLER, W.G.:

Calcium exchange in cardiac muscle: a basic mechanisms of drug action.

Am. Heart Journal 73, 379-394 (1967)

NAYLER, W.G.:

Influx and efflux of calcium in the physiology of muscle contraction.

J. Clin. Orthopaed. and Related Res. 45, 157-172 (1966)

NAYLER, W.G.:

The effect of pronethalol and propranolol on lipid-facilitated transport of calcium-ions.

J. Pharmacol. exp. Ther. 153, 479-484 (1966)

NAYLER, W.G., J.MC. INNES, V. CARSON, J. STONE and T.E. LOWE:

The effect of lignocaine on miocardial function, high energy phosphate stores, and oxygen consumption: A comparison with propranolol.

Am. Heart J., 78, 338-345 (1969)

NAYLER, W.G., J. STONE, V. CARSON, J.MC. INNES, V. MACK and T.E. LOWE:

The Effect of β -adrenergic antagonists on cardiac concentrations, myofibrillar ATPase activity, High-Energy Phosphate Stores and Lipid-facilitated Transport of Ca^{++} .

J. of Pharmacol. and Exp. Therap. 165, No.2 (1968)

NIEDERGERKE, R.:

Movements of Ca in frog heart ventricles at rest and during contractures.

J. Physiol. (Lond.) 167, 515-550 (1963)

NIEDERGERKE, R.:

Movements of Ca in beating ventricles of the frog heart.
J. Physiol. (Lond.) 167, 551-580 (1963)

OKKI, S.:

Effect of local anesthetics on phospholipid bylayers.
Biochim. Biophys. Acta 219, 18-27 (1970)

PASSOW, H.:

Biochemie des Transportes, In:
12 Coll. d. ges. physiol. Chemie, Springer-Verlag,
Berlin, pp. 54-92 (1961)

RAHN, K.H. and H. REUTER:

Über den Zusammenhang der Wirkungen von Adrenalin, einem
 β -Adrenolyticum und Chinidin auf Kontraktionskraft und
Ca-Umsatz des Meerschweinchen-Vorhofs.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmac. 253,
484-486 (1966)

REUTER, H. and N. SEITZ:

The ionic dependence of Ca-efflux from guinea pig auricles.
Arch. Pharmac. exp. Path. 259, 190 (1968)

REUTER, H. and H. SCHOLZ:

Über den Einfluß der $[Ca^{2+}]_e$ auf Membranpotential und
Kontraktion isolierter Herzpräparate bei graduierter
Depolarisation.
Pflügers Arch. 300, 87 (1968)

REUTER, H.

Über die Abhängigkeit der ACh-Wirkung von der $[Ca]_e$ bei
isolierten Meerschweinchen-Vorhöfen.
Experientia 22, 39 (1966)

REUTER, H.:

The Dependence of slow inward current in Purkinje fibres
on the $[Ca]_e$.
J. Physiol. (Lond.) 192, 479-492 (1967)

RICHTI, J.M. and P. GREENGARD:

On the mode of action of local anesthetics.
Annual Rev. of Pharmac. 6, 405-430 (1966)

SIEGEL, J.H.:

The myocardial contractile state, its role in the response
to anesthesia and surgery.
Anesthesiology 30, 519-564 (1969)

SNEDECOR, E.W.:

Statistical methods.
Ames, Iowa: The Iowa-State College Press (1950)

WEBER, A.:

Role of Ca in contraction and relaxation of muscle.
Federation Proceedings 23, 896-900 (1964)

WEBER, A.:

Energized calcium transport and relaxing factors. In:
Current topics in bioenergetics,
Edit. D.R. Sanadi, Acad. Press, New York-Lond.,
1, 203-254 (1966)

WINEGRAD, S. and A.M. SHANES:

Calcium flux and Contractility in Guinea-Pig-atria.
J. Gen. Physiol. 45, 371-394 (1962)

WOOD, E.H., R.L. HEPPNER and S. WEIDMANN:

Inotropic effects of electric currents.

I. Positive and negative effects of constant electric
currents or current pulses applied during cardiac
action potentials.

II. Hypotheses: Calcium movements, excitation-contraction
coupling and inotropic effects.

Circulat. Res. 24, 409-445 (1969)

Lebenslauf

Am 5. September 1942 wurde ich als Sohn des Dipl.Ing Burchard Klotz und seiner Ehefrau Else-Lotte Mühlenberg in Merseburg an der Saale geboren.

Im Jahre 1949 kam ich zunächst in Schkopau in die Volksschule. Zwei Jahre später flohen meine Eltern , mein jüngerer Bruder und ich in die Bundesrepublik Deutschland nach Gladbeck. Dort besuchte ich weiter die Volksschule. Anschliessend kam ich auf das dortige Gymnasium. Nach einem Wechsel in den naturwissenschaftlichen-mathematischen Zweig des Bottroper Gymnasiums bestand ich hier 1965 die Reifeprüfung.

Im Anschluß daran begann ich an der Universität zu Marburg mit dem Studium von Physik und Biologie. Nach zwei Semestern ging ich zur Johannes - Gutenberg - Universität in Mainz, um dort Zahnmedizin zu studieren. Nach Ablegen der naturwissenschaftlichen und ärztlichen Vorprüfung bestand ich am 30. November 1971 das Zahnmedizinische Staatsexamen in Mainz.

Mit den experimentellen Versuchen für die vorliegende Arbeit begann ich im Pharmakologischen Institut der Universität Mainz Anfang 1970.

Zur Zeit leiste ich meine zwei Assistentenjahre in einer zahnärztlichen Praxis ab.

